

INTERNAL DRUG PREPARATION OF COMPOUND UNSTABLE TO ACID

Publication number: JP1290628

Publication date: 1989-11-22

Inventor: SAEKI YASUJI, KOYAMA NORITOSHI, WATANABE SUMIO, AOKI SHIGERU

Applicant: EISAI CO. LTD.

Classification:

International: A61K9/30, A61K9/20, A61K9/28, A61K31/415,

A61K31/44, A61K47/00, A61K47/02, A61P1/04,

A61K9/30, A61K9/20, A61K9/28, A61K31/415,

A61K31/44, A61K47/00, A61K47/02, A61P1/00; (IPC1-

7) A61K9/30, A61K31/415, A61K47/00

European: A61K9/20H2, A61K9/28K, A61K31/44

Application number: JP19880121233, 19880518

Priority number(s): JP19880121233, 19880518

Also published as:

EP0342522 (A1)

US5035899 (A1)

FI891650 (A)

DD283771 (A5)

EP0342522 (B1)

more >>

Report a data error here

Abstract of JP1290628

PURPOSE: To obtain a stabilized internal drug preparation containing a compound unstable to acid by coating a core part containing a compound unstable to acid with a substance containing suspended fine particles of hardly water-soluble substance and capable of forming a film hardly soluble in water and further coating the coated core with an enteric coating film. CONSTITUTION: A core part (a drug preparation such as tablet, granule or capsule) containing a compound unstable to acid (e.g. benzimidazole compound, especially 2-[(4-(3-methoxypropoxy)-3-methylpyridin-2-yl) methylsulfinyl]-1H-benzimidazole sodium salt) is coated with a substance (B) capable of forming a hardly water-soluble coating film (e.g. ethyl cellulose) containing suspended fine particles of hardly water-soluble substance (A) such as magnesium oxide or silica. The coated core part is further coated with an enteric coating film (e.g. hydroxypropyl methylcellulose phthalate). The amount of the component A is preferably ≥ 5 wt. % based on the component B.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平1-290628

⑪ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 平成1年(1989)11月22日
 A 61 K 31/415 ACL 7375-4C
 9/30 7417-4C
 47/00 3 0 2 J-7417-4C 審査請求 未請求 請求項の数 6 (全5頁)

⑭ 発明の名称 酸不安定化合物の内服用製剤

⑮ 特 願 昭63-121233

⑯ 出 願 昭63(1988)5月18日

⑰ 発 明 者 佐 伯 保 治 茨城県つくば市梅園2-23-20
 ⑰ 発 明 者 小 山 典 利 茨城県北相馬郡守谷町久保ヶ丘3-15-5
 ⑰ 発 明 者 渡 辺 純 男 愛知県丹羽郡扶桑町斎藤中由池14-2
 ⑰ 発 明 者 青 木 茂 岐阜県羽島郡岐南町徳田597-1 エスポア岐南1-A
 ⑱ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
 ⑲ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

明 細 書

1. 発明の名称

酸不安定化合物の内服用製剤

2. 特許請求の範囲

1. 酸不安定化合物を含む核部分に、微細な水難溶性物質を懸濁させた水難溶性皮膚形成物質を被覆し、更に腸溶性皮膚を被覆してなることを特徴とする酸不安定化合物の内服用製剤。
2. 酸不安定化合物がベンズイミダゾール系化合物である請求項1記載の内服用製剤。
3. ベンズイミダゾール系化合物が、2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩である請求項2記載の内服用製剤。
4. 微細な水難溶性物質が、酸化マグネシウム、無水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリ

ン酸マグネシウム又はショ糖脂肪酸エステルであり、水難溶性皮膚形成物質が、エチルセルロース又はポリ酢酸ビニルである請求項1～3のいずれかに記載の内服用製剤。

5. 微細な水難溶性物質の水難溶性皮膚形成物質に対する割合が5重量%以上である請求項1～4のいずれかに記載の内服用製剤。
6. 腸溶性皮膚がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル酸・メタクリル酸メチルエステル共重合体またはポリビニルアセテートフタレートから成り、任意に可塑剤を含むものである請求項1～5のいずれかに記載の内服用製剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は酸不安定化合物を含有する新規な安定化された内服用製剤に関する。

(従来の技術及び発明が解決しようとする課題)

最近開発されつつある H⁺-H⁺ATase阻害作用

特開平1-290628(2)

を有するベンズイミダゾール系化合物は、胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤である。その作用は強力かつ持続的であるためシメチジン等のヒスタミン₂受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目を浴びている。特に、2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピリジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウムの胃酸分泌抑制作用は強力でかつ作用持続時間が適度であることが動物実験で確かめられており临床上の有用性が期待されている。

しかしながら、上記ベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、特に加湿条件下及び酸性～中性域の水溶液中では速やかに分解し著しく着色する。従って、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、服用後の胃酸による分解を防ぐために腸溶性皮膜を被覆しなければならない。ところが腸溶性皮膜は、酸性下では水に不溶性であり、中性～アルカリ性下では水可溶性となる酸性物質であるから、これ

によってベンズイミダゾール系化合物等の酸不安定化合物を含む核部分を被覆すると該酸不安定化合物の分解をもたらす。この分解は、通常の方法、例えば流動床コーティング装置により腸溶性皮膜を被覆中にすでに起こり、核部分表面の着色をもたらす。更に、被覆した核部分の貯蔵安定性及び酸性溶液中での安定性も低下させることになる。

こうした欠陥を回避するために、特開昭62-258316号及び特開昭62-258320号公報には酸不安定化合物を含む核部分を水溶性物質あるいは水分解性物質で中間被覆を施し、その上に腸溶性物質を被覆する方法が開示されている。しかし、このような方法では酸不安定化合物の十分な安定化は得られず、更なる改善が必要であった。

〔課題を解決するための手段〕

本発明者らは核部分に含まれる酸不安定化合物のさらなる安定化を目指して鋭意検討を続けた結果、水難溶性物質の微細な粒子と水難溶性

皮膜形成物質とで中間被覆を施すことにより従来技術に優る効果が得られることを見出し本発明を完成した。

即ち、本発明は、酸不安定化合物を含む核部分に、微細な水難溶性物質を懸濁させた水難溶性皮膜形成物質を被覆し、更に腸溶性皮膜を被覆してなることを特徴とする酸不安定化合物の内服製剤を提供するものである。

本発明を更に詳しく説明すると、核部分とは錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤等、通常、人に経口使用される剤形を意味する。核部分の製法は通常の方法を用いることができる。例えば、核部分が錠剤ならば、酸不安定化合物と、乳糖あるいはマンニトール等の賦形剤と、ヒドロキシプロピルセルロースあるいはポリビニルピロリドン等の結合剤を混合し、流動床造粒あるいは乾粒造粒などの方法で造粒し、打錠して錠剤とすればよい。酸不安定化合物としては、ベンズイミダゾール系化合物、特に2-〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチルピ

リジン-2-イル〕メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールナトリウム塩（以下、物質Sと略記する）等が好ましく用いられる。

本発明において、中間被覆層に用いる微細な水難溶性物質としては、酸化マグネシウム、加水ケイ酸、ケイ酸カルシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル等が挙げられ、これらの1種又は2種以上を用いることができる。また、水難溶性皮膜形成物質としては、エチルセルロース、ポリ酢酸ビニル等を挙げることができる。微細な水難溶性物質の水難溶性皮膜形成物質に対する割合は5重量%以上が好ましく、より好ましくは10重量%以上である。微細な水難溶性物質の水難溶性皮膜形成物質に対する割合が5重量%未満であると、核の崩壊時間が延長し、薬物成分の溶出が遅延するので好ましくない。また水難溶性物質の水難溶性皮膜形成物質に対する割合は被覆操作に支障をきた

・ ・ ・

さない程度まで増加させることができる。
本発明において、上記の微細な水難溶性物質と水難溶性皮膚形成物質を該部分に被覆して中間被覆層を形成するには、水難溶性皮膚形成物質をエタノール等の溶媒に溶解させ、更に微細な水難溶性物質をポリトロン等を用いてよく懸濁させる。この懸濁液を通常の方法、例えば流動床中の該部分にスプレーし中間被覆層とすることができる。

上記の如き中間被覆層を施した該部分に、腸溶性皮膚を被覆することにより本発明の安定な酸不安定化合物の内服用製剤を得ることができる。腸溶性皮膚を被覆する方法は通常の方法を用いれば良く、腸溶性物質及び必要に応じて可塑剤等を溶媒に溶解懸濁した溶液を流動床装置等によって中間被覆層を施した該部分に被覆する。

本発明に用いられる腸溶性物質としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレート、メタクリル

錠120.2 mg/錠)。

物質S	5 部
マンニトール	45.3
酸化マグネシウム	40
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
結晶セルコース	10
コーンスターチ	10
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5
タルク	2
ステアリン酸マグネシウム	0.2

エチルセルロース60g をエタノール540gに溶解させた溶液に、無水ケイ酸40g を分散させた分散液を用い、流動床装置 (GL&T MS6-3) によって、上記で得られた素錠に中間被覆を施した (中間被覆錠122.8mg/錠)。

更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート300 g、酸化チタン15g、タルク30 g、グリセリン脂肪酸エステル (マイバセット 9-40T) 30gを80%エタノール・水混合溶媒に溶

特開平1-290628 (3)

酸・メタクリル酸メチルエステル共重合体、ポリビニルアセテートフタレート等が挙げられる。
〔実施例〕

以下に、実施例をもって本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。
尚、実施例中の部及び%は特記しない限り重量基準である。

実施例 1

物質S、マンニトール及び酸化マグネシウムを混合し、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒、乾燥後、28メッシュのふるいで篩過した(A)。つぎに結晶セルコースとコーンスターチを混合し、水に溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒、乾燥後、28メッシュのふるいで篩過した(B)。上記(A) 及び(B) と、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク、ステアリン酸マグネシウムを混合し、単発打錠機 (岡田精工株式会社) によって下記組成を有する素錠を得た (素

錠120.2 mg/錠) によって被覆し腸溶錠を得た (腸溶錠131.7mg/錠)。

実施例 2

エチルセルロース50g をエタノール500gに溶解させた溶液に酸化マグネシウム50g を分散させた分散液を用い、流動床装置によって、実施例1で得た素錠に中間被覆を施した (中間被覆錠122.6mg/錠)。更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート300g、酸化チタン15 g、タルク30g、グリセリン脂肪酸エステル (マイバセット 9-40T) 30g を80%エタノール・水混合溶媒に溶解懸濁した溶液を流動床装置によって被覆し腸溶錠を得た (腸溶錠132.0 mg/錠)。

実施例 3

物質S及びマンニトールを混合し、エタノールに溶解したヒドロキシプロピルセルロースを加えて造粒、乾燥後、28メッシュのふるいで篩過した(A)。つぎに(A)と結晶セルコース、コーンスターチ、カルボキシメチルセルロースカルシウム、タルク及びステアリン酸マグネシウム

を混合し、単発打錠機によって下記組成を有する素錠を得た（素錠99.7mg/錠）。

物質S	5 部
マンニトール	65.3
ヒドロキシプロピルセルロース	2.5
結晶セルロース	10
コーンスターチ	10
カルボキシメチルセルロースカルシウム	5
タルク	2
ステアリン酸マグネシウム	0.2

エチルセルロース60gをエタノール540gに溶解させた溶液に、無水ケイ酸6gを分散させた分散液を用い、流動床装置によって、上記で得られた素錠に中間被覆を施した（中間被覆錠102.5mg/錠）。更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート300g、酸化チタン15g、タルク30g、グリセリン脂肪酸エステル（マイバセット9-40T）30gを80%エタノール・水混合溶媒に溶解懸濁した溶液を流動床装置によって被

（マイバセット9-40T）30gを80%エタノール・水混合溶媒に溶解・懸濁した溶液を流動床装置によって被覆し、腸溶錠を得た（腸溶錠112.0mg/錠）。

実施例5

エチルセルロース60gをエタノール540gに溶解させた溶液に、ステアリン酸カルシウム30gとショ糖・ジ、トリスチアレート30gを分散させた分散液を用い、流動床装置によって、実施例3で得た素錠に中間被覆を施した（中間被覆錠100.0mg/錠）。更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート300g、酸化チタン15g、タルク30g、グリセリン脂肪酸エステル（マイバセット9-40T）30gを80%エタノール・水混合溶媒に溶解懸濁した溶液を流動床装置によって被覆し、腸溶錠を得た（腸溶錠109.5mg/錠）。

実施例6

エチルセルロース60gをエタノール540gに溶解させた溶液に、炭酸マグネシウム30gを分散させた分散液を用い、流動床装置によって、実

特開平1-290628(4)

施し腸溶錠を得た（腸溶錠112.2mg/錠）。

参考例

ヒドロキシプロピルセルロース30gをエタノール600gに溶解させた溶液を用い、流動床装置によって、実施例1で得た素錠に中間被覆を施した（中間被覆錠122.8mg/錠）。更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート300g、酸化チタン15g、タルク30g、グリセリン脂肪酸エステル（マイバセット9-40T）30gを80%エタノール・水混合溶媒に溶解懸濁した溶液を流動床装置によって被覆し腸溶錠を得た（腸溶錠131.4mg/錠）。

実施例4

エチルセルロース60gをエタノール740gに溶解させた溶液に特殊ケイ酸カルシウム80gを分散させた分散液を用い、流動床装置によって、実施例3で得た素錠に中間被覆を施した（中間被覆錠101.9mg/錠）。更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート300g、酸化チタン15g、タルク30g、グリセリン脂肪酸エステル

実施例3で得た素錠に中間被覆を施した（中間被覆錠102.0mg/錠）。更に、メタクリル酸・メタクリル酸メチルエステル共重合体300g、酸化チタン15g、タルク30g、トリアセチルグリセリン30gをエタノール・メチレンクロライド混液に溶解懸濁した溶液を流動床装置によって被覆し、腸溶錠を得た（腸溶錠112.5mg/錠）。

実施例7

ポリ酢酸ビニル60gをエタノール：メチレンクロライド＝1：1混液に溶解させた溶液に、酸化マグネシウム60gを分散させた分散液を用い、流動床装置によって、実施例3で得た素錠に中間被覆を施した（中間被覆錠101.0mg/錠）。更に、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート300g、酸化チタン15g、タルク30g、グリセリン脂肪酸エステル（マイバセット9-40T）30gを80%エタノール・水混合溶媒に溶解懸濁した溶液を流動床装置によって被覆し、腸溶錠を得た（腸溶錠110.4mg/錠）。

（発明の効果）

本発明の効果を以下の試験例により説明する。

試験例 1

実施例 1、実施例 2 及び参考例で得た腸溶錠を日局 1 液中で崩壊し外観を観察した。その結果を表 1 に示す。

表 1

時間 試料	2	4	6	8
実施例 1	-	-	-	-
実施例 2	-	-	-	-
参考例	-	±	±	+

- : 変化なし (白色)
± : やや変化あり (僅かに黄色)
+ : 変化あり (黄褐色)

表 1 から明らかなように、参考例で得た錠剤は崩壊後 4 時間から外観変化が現れるのに対して実施例 1 及び実施例 2 で得た錠剤は崩壊後 8 時間まで変化がなかった。

%で僅かに変化が現れたに過ぎなかった。

試験例 3

実施例 1、実施例 2 及び参考例で得た腸溶錠の崩壊時間を、日局崩壊試験法 (第 2 液) に従って測定した。結果を表 3 に示す。

表 3

試料	崩壊時間
実施例 1	7.4 ~ 7.8
実施例 2	7.7 ~ 8.0
参考例	7.2 ~ 7.8

表 3 から明らかなように、実施例 1、実施例 2 で得た腸溶錠の崩壊時間は参考例と同等であり、崩壊時間の延長は認められなかった。

試験例 2

実施例 1、実施例 2 及び参考例で得た腸溶錠を温度 25℃ 相対湿度 75% 及び温度 40℃ 相対湿度 75% の加温加湿条件下で 1 週間開放保存し外観を観察した。その結果を表 2 に示す。

表 2

加温加湿 条件 試料	25℃ RH75%	40℃ RH75%
実施例 1	-	±
実施例 2	-	±
参考例	±	+

- : 変化なし (白色)
± : やや変化あり (僅かに黄色)
+ : 変化あり (黄褐色)

表 2 から明らかなように、参考例で得た錠剤は温度 25℃ 相対湿度 75% でも変化が現れ、温度 40℃ 相対湿度 75% では著しく変色した。一方、実施例 1 及び実施例 2 で得た錠剤は温度 25℃ 相対湿度 75% では変化なく、温度 40℃ 相対湿度 75

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.